



Myxomatøs mitralklapsygdom hos hund

Metoder til diagnostik af behandlingskrævende sygdomsstadier

Reimann, Maria Josefine; Christiansen, Liselotte Bruun; Falk, Torkel; Olsen, Lisbeth Høier

Published in:
Dansk Veterinaertidsskrift

Publication date:
2019

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Document license:
[Ikke-specificeret](#)

Citation for published version (APA):
Reimann, M. J., Christiansen, L. B., Falk, T., & Olsen, L. H. (2019). Myxomatøs mitralklapsygdom hos hund: Metoder til diagnostik af behandlingskrævende sygdomsstadier. *Dansk Veterinaertidsskrift*, 2019(9), 28-32.

Myxømatøs mitralklapsygdom hos hund:

Metoder til diagnostik af behandlingskrævende sygdomsstadier

TEKST MARIA JOSEFINE REIMANN¹, LISELOTTE BRUUN CHRISTIANSEN¹, TORKEL FALK² OG LISBETH HØIER OLSEN³

¹Dyrlæge, ph.d., postdoc, Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab, KU SUND

²Dyrlæge, ph.d., Din Veterinær Smådjursklinik, Helsingborg, Sverige
³Dyrlæge, dr.med.vet., professor i Veterinær Farmakologi og Toksikologi, Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab, KU SUND

Sammendrag

Denne oversigtsartikel er den første af 2 i en serie om diagnose og behandling af myxømatøs mitralklapsygdom (eng. myxomatous mitral valve disease (MMVD)) hos hund. Artiklen gennemgår metoder, der anvendes til diagnosticering af behandlingskrævende sygdomsstadier af MMVD.

Ekspertpanelet under American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) har i begyndelsen af 2019 udgivet nye guidelines til diagnosticering og behandling af MMVD(1). De nye guidelines indeholder væsentlige ændringer specielt vedrørende tidspunktet for, hvornår MMVD hos hunde er en behandlingskrævende sygdom.

Denne artikel belyser metoder til at diagnosticere MMVD, idet de nye anbefalinger forudsætter kendskab til forskellige sygdomsstadier af MMVD. Diagnostikken i dag, herunder graduering af sygdomsstadie, danner dermed grundlag for den medicinske behandling.

MMVD er den hyppigst forekommende hjertesygdom blandt hunde(2). Sygdommen kan forekomme i alle hund racer, men ses hyppigst i små og mellemstore racer, og især hunde af racen Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) er prædisponerede(3).

Sygdommen er karakteriseret ved progredierende myxømatøs degeneration af mitralklappen, hvorved klappen

bliver fortykket og/eller prolaberende (mitralprolaps). Herved bliver mitralklappen utæt, og der opstår et tilbagemøb af blod fra venstre hjertekammer (eng. left ventricle (LV)) til venstre forkammer (eng. left atrium (LA)) - kaldet mitral regurgitation (MR).

Tilstedeværelse af mitralprolaps er et tidligt tegn på en forandret mitralklap og kan være til stede uafhængigt af MR(4). De hæmodynamiske forandringer, der opstår som følge af MR, vil med tilfaldende sværhedsgrad medføre en volumenoverbelastning, som kan resultere i forstørrelse af LA og LV (excentrisk hypertrofi) og nedsat hjertefunktion.

Selvom MMVD oftest afficerer mitralklappen, kan de degenerative forandringer også påvirke tricuspidalklappen samt mere sjældent de øvrige hjerteklapper (aorta- og pulmonalklappen)(2). Nogle hunde udvikler endvidere pulmonal hypertension (PH) som komplikation eller komorbidity til MMVD, hvilket kan forværre prognosen(5).

MMVD anses for at være en relativt godartet sygdom, da

sygdommen hos mange hunde progredierer langsomt, og en hund med MMVD når ikke nødvendigvis at udvikle hjertesvigt. Hos nogle hunde udvikler sygdommen sig i en tidlig alder og/eller hurtigt, og det er derfor ikke ualmindeligt at se hunde i klinikken med hjertesvigt som følge af MMVD(6).

Hjertesvigt defineres som en tilstand, hvor hjertets funktion er utilstrækkelig til at opretholde normal blodforsyning til vævene. Hjertesvigt kan inddeles i venstre- eller højresvigt, afhængigt af kliniske tegn, og kan have akut eller kronisk karakter. MMVDs ætiologi og patogenese er fortsat delvist uafklarede. En arvelig komponent er beskrevet hos visse hunderacer, og ved hjælp af et dansk avlsprogram (i samarbejde med Københavns Universitet, Dansk Kennel Klub og Cavalierklubben i Danmark) er det således lykkedes, at nedbringe risikoen for at have en mitral regurgitations mislyd (MR-mislyd) blandt CKCS, som har fulgt avlsprogrammet, med 73 % over en periode på 8-10 år(7-10).

Tabel 1. Klassificering af myxomatøs mitralklapsygdom (MMVD) ifølge American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) consensus guidelines fra 2019.

ACVIM Klassificering af MMVD sværhedsgrad	Beskrivelse
A	Hunderacer i øget risiko for udvikling af MMVD
B1	Mitral regurgitation uden hjerteforstørrelse
B2	Mitral regurgitation med hjerteforstørrelse
C	Nuværende eller forhenværende (forsvundet grundet medicinsk behandling) kliniske tegn på hjertesvigt
D	Refraktær hjertesvigt (kliniske tegn på hjertesvigt på trods af medicinsk behandling)

Diagnostiske metoder

Til klassificering af MMVDs sygdomsstadier har veterinære kardiologer under ACVIM udgivet et sæt kliniske retningslinjer(1). I tabel 1 er sygdomsstadierne ifølge ACVIM kort ridset op. I de asymptomatiske sygdomsstadier (ACVIM-stadie B1 og B2), hvor hunden har en MR-mislyd, men ingen andre kliniske tegn på hjertesygdom, har der indtil for nylig ikke været evidens for en gavnlig effekt af behandlingsmæssige tiltag. Et nyt, stort, prospektivt, dobbeltblindet, randomiseret, multicenter placebo-kontrolleret studie (EPIC-studiet) fra 2016 har vist, at igangsættelse af behandling allerede i ACVIM-stadie B2 kan forlænge den asymptomatiske periode hos hunden betydeligt (ca. 15 måneder)(11). Studiet inkluderede (og er dermed gældende for) hunde af flere forskellige racer ≥ 6 år og med kropsvægt mellem 4.1-15 kg.

ACVIM-stadie B2 blev i EPIC-studiet defineret ved

følgende kriterier: Karakteristisk MR-mislyd af moderat-høj intensitet (\geq grad 3 ud af 6), ekkokardiografiske valvulære forandringer forenelige med MMVD samt venstresidig hjerteforstørrelse diagnosticeret både ved brug af ekkokardiografi og thoraxrøntgen. Disse auskultatoriske, ekkokardiografiske og radiografiske kriterier vil blive gennemgået mere detaljeret i de følgende afsnit.

Auskultation

MMVD opdages oftest i den asymptomatiske fase under den kliniske undersøgelse ved tilstedeværelsen af en MR-mislyd, som kan høres ved auskultation. MR-mislyden er systolisk og høres over mitralklappen. Den kan være til stede i alle hjerteslag, eller den kan være intermitterende dvs. kun er hørbar i enkelte af hjertets slag(12). Hjertemislydens styrke afspejler ikke nødvendigvis sværhedsgraden af MMVD, da faktorer såsom hundens huld, pelsmængde, utæthedens retning, dyrlægens erfaring, samt gra-

den af stress hos hunden ved auskultation kan have betydning(13). Mislyden klassificeres oftest på en skala fra 1-6, som opsummeret i tabel 2(14).

En fysiologisk mislyd, som menes at skyldes uskyldige ændringer i hjertets blodgennemstrømning, kan forveksles med en MR-mislyd. Derfor anbefales det ikke at diagnosticere MMVD alene på baggrund af auskultation.

På baggrund af EPIC-studiet bør fund af en mislyd \geq grad 3 (eller anden klinisk mistanke om hjertesygdom) motivere til en ekkokardiografisk undersøgelse med henblik på vurdering af mislydens årsag, samt om forstørrelse af venstre hjerteside har fundet sted.

Ekkokardiografi

I veterinær praksis anbefales ekkokardiografi til diagnosticering af MMVD. Med ekkokardiografi er det muligt at vurdere mitralklappens morfologi, ligesom tilstedeværelsen og graden af MR samt hjertets dimensioner kan

bestemmes. Det er hermed muligt at klassificere sygdomsgraden i henhold til ACVIM-guidelines(1). Endvidere kan differentialdiagnostiske hjertesygdomme udelukkes.

De morfologiske klapforandringer, som er karakteristiske for MMVD, er fortykkelse og/eller prolaps af den anteriore og/eller posteriore mitralklapflig. Indledningsvist ses milde forandringer af klappen, men i takt med sygdomsudvikling bliver de degenerative forandringer ofte mere udtalte, og især kanten af mitralklappens flige fortykkes. Mitralklappen kan her ved få en »køllelignende« fremtoning (Figur 1).

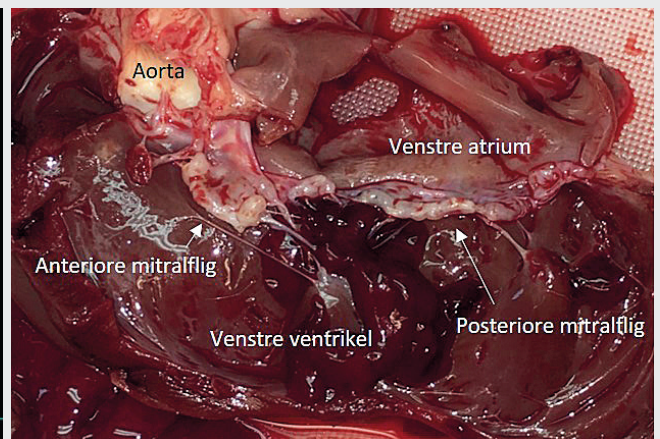
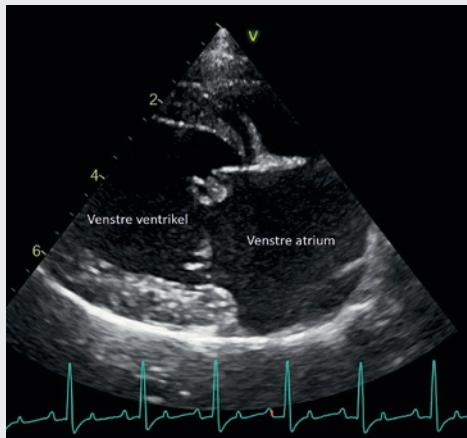
Tilstedeværelse og til dels graden af MR kan estimeres ved brug af farve-Doppler-ekkokardiografi (color-flow Doppler). Med denne modalitet visualiseres turbulent blodgennemstrømning ved farveskift. Der er flere metoder, der kan anvendes til at estimere graden af MR, herunder det maksimale MR-areal sammenholdt med størrelsen af LA (MR-areal-metoden) (Figur 2).

Det er velkendt at estimering af MR-størrelse ved brug af MR-arealmetoden er behæftet med usikkerhed og afhænger af flere faktorer, herunder tekniske indstillinger på ultralydsmaskinen samt patientens hæmodynamik(15). Det er vigtigt at være opmærksom på disse begrænsninger, men metoden >

Tabel 2. Gradinddeling af hjertemislyd ved auskultation på en skala fra 1-6(14).

Grad af hjertemislyd	Beskrivelse af mislyden
1	Meget lav styrke; kun hørbar i et stille lokale efter minutters auskultation
2	Lav styrke, men høres oftest med det samme
3	Tydelig mislyd af moderat styrke
4	Høj styrke uden palperbar snurren på thoraxvæggen over hjertet
5	Høj styrke med palperbar snurren på thoraxvæggen over hjertet
6	Mislyd af høj intensitet med palperbar snurren på thoraxvæggen over hjertet, som kan høres, når stetoskopet løftes fra hundens thorax

Figur 1. Til højre: Hjertet fra en hund med myxomatøs mitralklapsygdom. Mitralklappen fremstår deform og tydeligt fortykket, især i kanten. Til venstre: Ekkokardiografisk billede af mitralklappen (højresidigt parasternalt længdesnit). Mitralklappen ses tydeligt fortykket og fremstår "kølle-lignende".



kan anvendes til en »grov« (ingen, mild, moderat, svær) semikvantitativ vurdering af graden af MR. Det er vigtigt ikke at overfortolke betydningen af små utætheder, da studier har vist, at mild MR (< 20 %) kan være et ubetydeligt fund i raske hunde, som påvist i en alder af 1-3 år ikke har betydning for overlevelsen blandt CKCS(16). Der findes andre ekkokardiografiske metoder til at estimere graden af MR inklusive 3D-ekkokardiografi(17).

Der findes flere forskellige ekkokardiografiske metoder til bestemmelse af venstre hjertekammers dimensioner,

men den følgende beskrivelse er indskrænket efter metoderne anvendt i EPIC-studiet(11).

Størrelsen af LA kan bestemmes som LA/Ao-ratio (figur 3). For at tage højde for hundens størrelse anvendes en ratio mellem LA og Ao-diameter. I EPIC-studiet defineres forstørrelse af LA som en LA/Ao-ratio på $\geq 1,6$.

LVs indre slutdiastoliske diameter (eng. left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD)) kan bestemmes ved brug af M-mode (Figur 4). LVEDD kan normaliseres (N) efter hundens kropsvægt ved følgende formel: $LVEDDN$

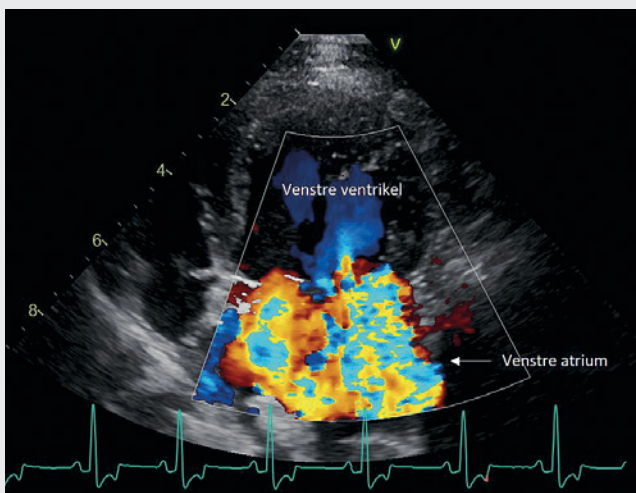
$= LVEDD \text{ (cm)} / (\text{kropsvægt [kg]}^{0,294})$ (18). I EPIC-studiet defineres forstørrelse af LV som $LVEDDN \geq 1,7$.

Foruden bekræftelse af tilstedeværelse af MR og estimering af hjertekamrenes dimensioner giver ekkokardiografi også mulighed for at vurdere andre parametre, der er relevante hos hunde med MMVD, såsom systolisk og diastolisk hjertefunktion samt trykforhold og diagnosticering af komorbiditeter og komplice-

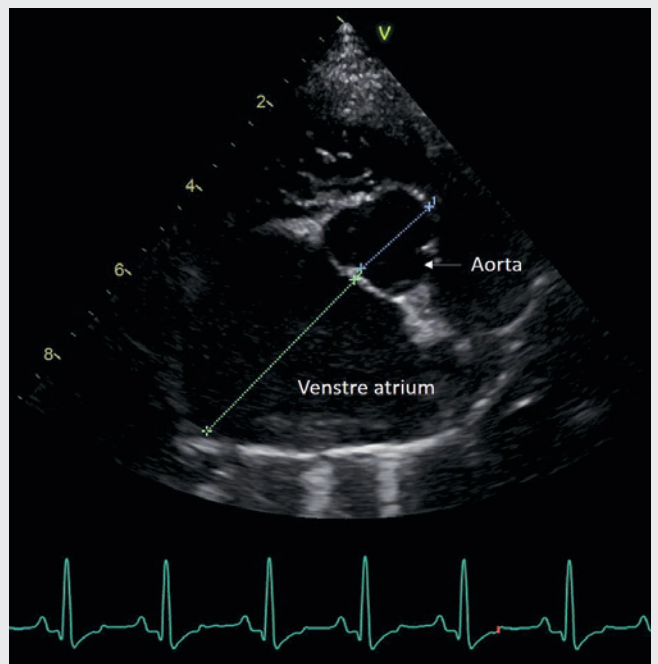
rende tilstande som fx chordae tendineae ruptur og PH.

PH forekommer hos en stor andel af hunde med MMVD, og det er påvist, at alvorlig PH kan forværre prognosen (5,19). Ætiologien bag PH hos hunde med MMVD er delvis uafklaret. De kliniske tegn på PH og MMVD er i høj grad sammenfaldende. Nedsat motionstolerance karakteriserer hunde med PH, og selv mild motion kan resultere i træthed og/eller synkope(20).

Figur 2. Graden af mitral regurgitation (MR) kan estimeres fra venstresidigt apikalt 4-kammersnit, hvor ultralydsstrålen oftest er parallel med retningen på MR(13). Ved MR-arealmetoden sammenholdes arealet af MR-farvesignalet med arealet af venstre atrium. Det turbulente tilbage-løb i venstre atrium ses i gule/turkise nuancer. Hos denne hund fylder MR hele (100 %) venstre atrium.



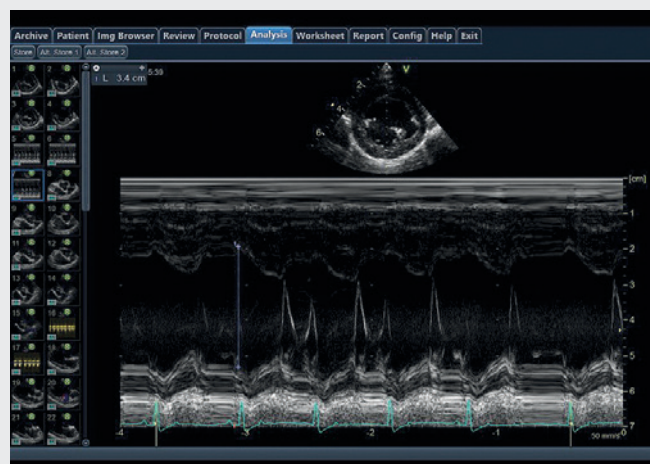
Figur 3. Størrelsen af venstre atrium (eng. left atrium (LA)) kan estimeres fra højre parasternale tværsnit på aortaklappniveau. Aorta (Ao)-diameter opmåles i første billede, efter aortaklappen lukkes, ved at lægge en linje gennem aortaklappens non-koronare og venstre koronare flig. Venstre atriums diameter opmåles ved at forlænge denne linje gennem LA.



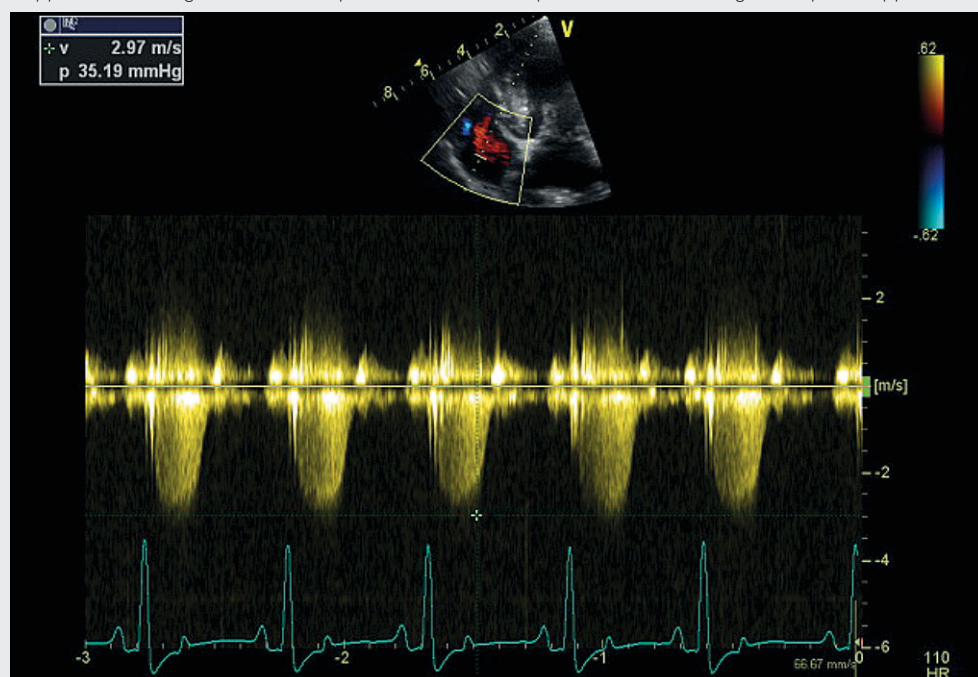
Graden af PH kan vurderes ud fra den tricuspidale regurgitations maksimale hastighed (TRvel) (Figur 5). Trykgradienten (TRPG) mellem højre for- og hjertekammer, som afspejler det systoliske blodtryk i lungene, kan beregnes ved hjælp af den simplificerede Bernoullis ligning: $TRPG = 4 \times TRvel^2$ (19). En TRPG på 36 mmHg (svarende til $TRvel > 3$ m/s) bruges ofte som klinisk grænseværdi til

diagnosticering af PH (5,21), og studier har vist, at en TRPG på ≥ 55 mmHg ($TRvel \geq 3,7$ m/s) indikerer klinisk signifikant PH, som er associeret med øget dødelighed hos hunde med MMVD (19). Har hunden ingen tricuspidal insufficiens, eller er opmåling af TR ikke mulig, kan andre ekkokardiografiske parametre indikere PH såsom strømningsforandringer i pulmonalarterien (22).

Figur 4. Størrelsen af venstre ventrikel kan opmåles fra højre parasternale tværsnit på niveau med chordae tendineae ved brug af M-mode. Som illustreret måles den slutdiastoliske diameter af venstre ventrikel lige før begyndelsen af QRS-komplekset.



Figur 5. Tricuspidal regurgitationens maksimale hastighed (TRvel) kan opmåles med continuous wave (CW) Dopplerekkokardiografi fra venstre apikale 4-kammersnit optimeret til visualisering af tricuspidalklappen.



Thoraxrøntgen

Sammenlignet med ekkokardiografi anses thoraxrøntgen som en mindre velegnet metode til vurdering af kardiomegali; især ved milde grader af hjerteforstørrelse. Røntgen kan være nyttigt til at vurdere de hæmodynamiske konsekvenser af MMVD (såsom tilstedeværelse af lungestase og -ødem i forbindelse med udvikling af hjertesvigt) samt til at udelukke differentialdiagnoser hos en hostende hund (såsom tracheal instabilitet, pulmonal fibrose, bronchitis, neoplasi og pneumoni) (23). I EPIC-studiet blev kardiomegali radiografisk defineret som vertebral heart score (VHS) > 10.5 (figur 6) (24,25). Hos hunde med MMVD anvendes thoraxrøntgen til at vurdere hjertets størrelse (inklusive LA-størrelse), kompression af hovedbronchier samt tegn på lungeødem.

Forstørrelse af LA er et af de tidligste radiografiske tegn på MMVD. I lateral projektion ses et forstørret LA fremhælvende, hvilket får den kaudale kant af hjertet til at

fremstå lige eller bule kaudalt (figur 7) (23). Dorsal forskydning af strukturer som trachea og hovedbronchier giver ligeledes en indikation om kardiomegali.

Ved bedømmelse af lungeødem er det vigtigt at evaluere både lungefeltet og lungevenerne. Dilatation af lungevenerne kan være et tidligt tegn på lungestase, men ses ikke altid – heller ikke hos hunde med lungeødem (23). Lungeødem (alveolær/interstitiel fortætning) ses oftest i den perihilare region og dorsalt i de kaudale lungelober (Figur 7) (23). Det kan være svært at skelne mellem milde tilfælde af lungeødem og aldersbetingede pulmonale forandringer samt kronisk lungesygdom (23). Da der kan være en tendens til at overdiagnosticere lungeødem på røntgenbilleder, bør røntgenfund altid sammenholdes med øvrige fund fra den kliniske og ekkokardiografiske undersøgelse (23).

Hos en hund med MR-mislyd, men uden symptomer på hjertesvigt (ACVIM stadie B), kan det være en fordel at tage et thorakalt røntgenbillede til brug som reference ved senere bedømmelse af hjertestørrelse og lungeødem.

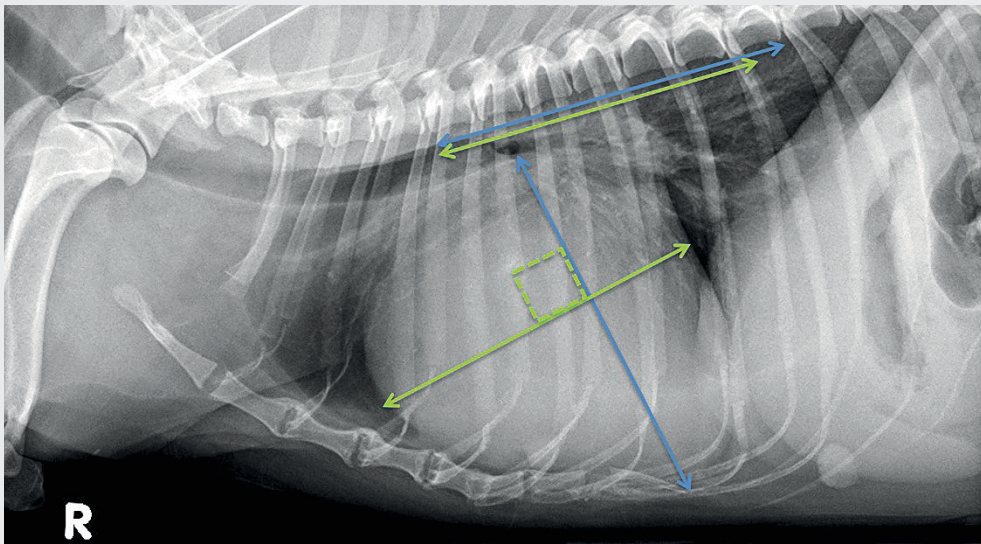
Øvrige parametre ved den kliniske undersøgelse

Kliniske tegn på hjertesvigt som følge af MMVD kan omfatte: Motionsintolerance, dyspnø, tachypnø, hoste, træthed, rastløshed (især om natten) samt synkoper (kortvarig besvimelse). Det kan være svært at afgøre, om hundens kliniske tegn skyldes udvikling af hjertesvigt eller andre differentialdiagnostiske tilstande såsom overvægt, led- og luftvejssygdomme.

Øget respirationsfrekvens under søvn (sleeping respiratory rate (SRR)) er forbundet med forekomst af hjertesvigt (26). Hos raske hunde bør SRR og respirationsfre-

>

Figur 6. Røntgenbillede af hund med MMVD i lateral projektion. Vertebral heart score (VHS) kan bestemmes fra højresidig lateral projektion og beregnes ved følgende fremgangsmåde: 1) Hjerterets længdeakse optegnes fra den ventrale grænse af venstre hovedbronchie (tværsnit) til apex (blå pil). 2) Hjerterets tværakse optegnes vinkelret herpå og på det bredeste punkt af hjerteret inden for hjerterets midterste trediedel (grøn pil). 3) Ved den kraniale grænse af det 4. thorakale vertebra og parallelt med vertebrae placeres 2 linjer, der er identiske med linjerne, der blev tegnet på hjerterets længde- og tværakse. 4) Antallet af thorakale vertebrae, som hver af linjerne strækker sig over, optælles (til nærmeste 0.1 thorakale vertebrae) og lægges sammen. Det intervertebrale mellemrum tæller med som en del af den foregående vertebra og regnes således med i optællingen.



kvens i hvile (resting respiratory rate (RRR)) > 30/min derfor motivere til yderligere diagnostik, da det kan være en indikation på tilstedeværelse af hjertesvigt (26–28). RRR og SRR kan således bruges som en hjælp til at identificere udvikling af hjertesvigt, men også til monitorering af effekten af medicinsk behandling af hjertesvigt som følge af MMVD. Det er derfor en brugbar parameter, der kan overvåges i hjemmet hos hunde med MMVD.

Hjertefrekvens og -rytme kan desuden bruges som hjælp til vurdering af, om hunden er i hjertesvigt. Hos en hund med normal hjertefrekvens og sinusarytmi er tilstedeværelse af hjertesvigt mindre sandsynligt. Dog må man være opmærksom på, at tilstande som atrioventrikulært blok og atrieflimmer kan forårsage uregelmæssig og langsom hjertefrekvens.

Lungeauskultation forventes i tidlige stadier af MMVD at være normal, mens der ved

udvikling af lungeødem i forbindelse med hjertesvigt i nogle tilfælde kan høres bilyde. Lignende auskultatoriske fund kan man finde ved primær lungesygdom. Hos en hostende hund med MR-mislyd er det derfor ikke muligt alene ved auskultation at afgøre, om hosten stammer fra hjerte- eller lungesygdom. Hos en sådan hund bør ekko-

kardiografi (for at vurdere hjerterets funktion og størrelse) og thoraxrøntgen (for at vurdere, om der er tegn på lunge-stase og -ødem og for at udelukke differentialdiagnoser) derfor være en del af den diagnostiske udredning.

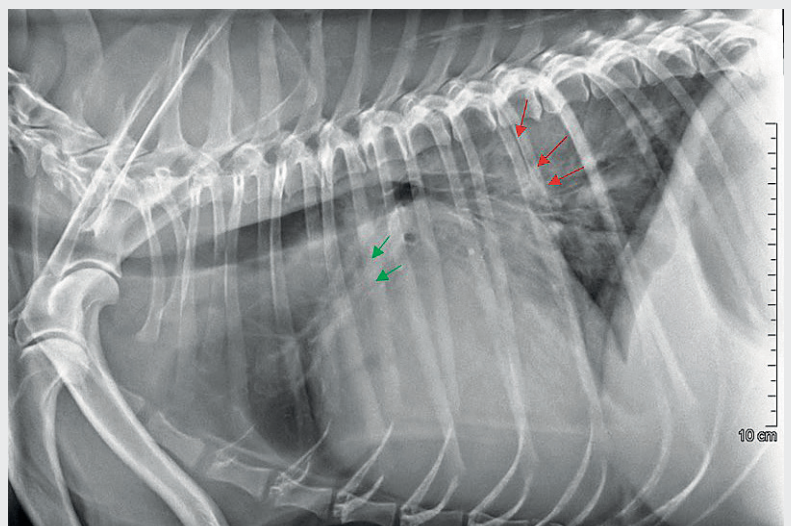
Slimhinder forventes i milde tilfælde af MMVD at være normale, men kan blive cyanotiske eller grålige ved

alvorligt hjertesvigt. Da MMVD primært påvirker venstre hjerteside, er ascites ikke et hyppigt fund, men kan forekomme, hvis tricuspidalklappen er afficeret eller som følge af svær PH.

Cirkulerende biomarkører

På nuværende tidspunkt findes ingen cirkulerende markører, som er helt specifikke for MMVD. Troponin I (en markør for myokardieskade) og N-Terminal proBNP (NTproBNP) (en markør for hjerterfunktion) er de mest anvendte cirkulerende markører ved hjertesygdom hos hunde, men kan ikke stå alene i diagnosticering af MMVD. Det er ikke alle hunde med MMVD, der har forhøjede koncentrationer af disse markører, og koncentrationen i blodet kan stige som følge af anden sygdom, som ikke er hjerterelateret (29). En normal koncentration af NTproBNP hos en hund med kliniske tegn forenelige med hjertesvigt giver dog en indika-

Figur 7. Røntgenbillede af hund med MMVD i lateral projektion. Her ses forstørrelse af venstre forkammer (røde pile), venstre hjertekammer samt dorsal forskydning af trachea og hovedbronchier. Desuden ses lungevenestase (grønne pile).



tion på, at hjertesvigt ikke forårsager de kliniske tegn(1).

Hjertesvigt eller ej?

Der findes endnu ingen metode, som alene kan diagnosticere hjertesvigt hos hund. Hjertesvigt er en diagnose, der skal stilles på baggrund af anamnese, kliniske fund, ekkokardiografi og røntgen. Selv når alle disse værktøjer er anvendt, kan man være i tvivl, om hunden er i hjertesvigt; ikke mindst fordi hjertesvigt ikke nødvendigvis er en statisk tilstand, men tilstedeværelsen og sværhedsgraden kan variere i løbet af en dag. I disse tilfælde kan det være nødvendigt at afprøve, om hunden responderer på behandling med diuretikum. For at stille en endelig diagnose (og udelukke placeboeffekt) bør det efter kort tids behandling afprøves, om hundes kliniske tegn reciderer ved seponering af behandlingen.

I anden del af denne artikelserie vil udvalgte lægemidler og behandlingsstrategi for hunde med MMVD blive beskrevet. ♦

Referencer

1. Keene BW, Atkins CE, Bonagura JD, Fox PR, Häggström J, Fuentes VL, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33(3):1127–40.
2. Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med.* 1977;21:75–106.
3. Egenvall A, Bonnett BN, Häggström J. Heart disease as a cause of death in insured Swedish dogs younger than 10 years of age. *J Vet Intern Med.* 2006;20(4):894–903.
4. Pedersen HD, Kristensen BO, Lorentzen KA, Koch J, Jensen AL, Flagstad A. Mitral valve prolapse in 3-year-old healthy Cavalier King Charles Spaniels. An echocardiographic study. *Can J Vet Res.* 1995;59(4):294–8.
5. Serres FJ, Chetboul V, Tissier R, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, et al. Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2006;229(11):1772–8.
6. Borgarelli M, Crosara S, Lamb K, Savarino P, La Rosa G, Tarducci A, et al. Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Preclinical Chronic Degenerative Mitral Valve Disease Attributable to Myxomatous Degeneration. *J Vet Intern Med.* 2012;26(1):69–75.
7. Madsen MB, Olsen LH, Häggström J, Höglund K, Ljungvall I, Falk T, et al. Identification of 2 Loci Associated with Development of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels. *J Hered.* 2011;102:62–7.
8. Birkegard AC, Reimann MJ, Martinussen T, Häggström J, Pedersen HD, Olsen LH. Breeding Restrictions Decrease the Prevalence of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels over an 8- to 10-Year Period. *J Vet Intern Med.* 2016;30(1):63–8.
9. Swenson L, Häggström J, Kvart C, Juneja RK. Relationship between parental cardiac status in Cavalier King Charles Spaniels and prevalence and severity of chronic valvular disease in offspring. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208(12):2009–12.
10. Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *J Vet Intern Med.* 1999;13(5):448–56.
11. Boswood A, Häggström J, Gordon SG, Wess G, Stepien RL, Oyama MA, et al. Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study-A Randomized Clinical Trial. *J Vet Intern Med.* 2016;30(6):1765–79.
12. Reimann MJ, Møller JE, Häggström J, Markussen B, Holen AE, Falk T, et al. R-R interval variations influence the degree of mitral regurgitation in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Vet J.* 2014;199(3):348–54.
13. Pedersen HD, Häggström J, Falk T, Mow T, Olsen LH, Iversen L, et al. Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: Observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color Doppler echocardiography and phonocardiography. *J Vet Intern Med.* 1999;13(1):56–64.
14. Prosek R. Abnormal heart sounds and heart murmurs. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 8th ed. Saunders Elsevier; 2017. p. 220–4.
15. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(4):303–71.
16. Reimann MJ, Møller JE, Häggström J, Martinussen T, Zatrzemi SSC, Svanholm L, et al. Mitral Regurgitation Severity and Left Ventricular Systolic Dimension Predict Survival in Young Cavalier King Charles Spaniels. *J Vet Intern Med.* 2017;31(4):1008–16.
17. Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2012;14:127–48.
18. Cornell CC, Kittleson MD, Della Torre P, Häggström J, Lombard CW, Pedersen HD, et al. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med.* 2004;18(3):311–21.
19. Borgarelli M, Abbott J, Braz-Ruivo L, Chia-vegato D, Crosara S, Lamb K, et al. Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29(2):569–74.
20. Olsen LH, Häggström J, Pedersen HD. Acquired valvular heart disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and the Cat.* St. Louis, Mo.: Saunders Elsevier; 2010. p. 1299–319.
21. Stepien RL. Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *J Small Anim Pract.* 2009;50:34–43.
22. Boon J. Hypertensive Heart Disease. In: *Veterinary Echocardiography.* 2nd ed. Blackwell Publishing Ltd; 2011. p. 335–58.
23. Ljungvall I, Häggström J. Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of veterinary internal medicine.* 8th ed. Saunders Elsevier; 2017. p. 1249–69.
24. Hansson K, Häggström J, Kvart C, Lord P. Interobserver variability of vertebral heart size measurements in dogs with normal and enlarged hearts. *Vet Radiol Ultrasound.* 2005;46(2):122–30.
25. Buchanan JW, Bucheler J. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206(2):194–9.
26. Schober KE, Hart TM, Stern JA, Li X, Samii VF, Zekas LJ, et al. Detection of Congestive Heart Failure in Dogs by Doppler Echocardiography. *J Vet Intern Med.* 2010;24(6):1358–68.
27. Ohad DG, Rishniw M, Ljungvall I, Porciello F, Häggström J. Sleeping and resting respiratory rates in dogs with subclinical heart disease. *J Am Vet Med Assoc.* 2013;243(6):839–43.
28. Porciello F, Rishniw M, Ljungvall I, Ferasin L, Häggström J, Ohad DG. Sleeping and resting respiratory rates in dogs and cats with medically-controlled left-sided congestive heart failure. *Vet J.* 2016;207:164–8.
29. Oyama MA. Using Cardiac Biomarkers in Veterinary Practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2013;43(6):1261–72.